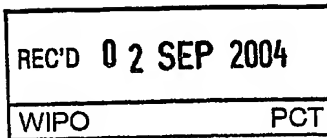


**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

# ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0302029

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 07. 02. napján 25188/03 iktatószám alatt,

Véralvadásgátló hatóanyag amorf módosulata

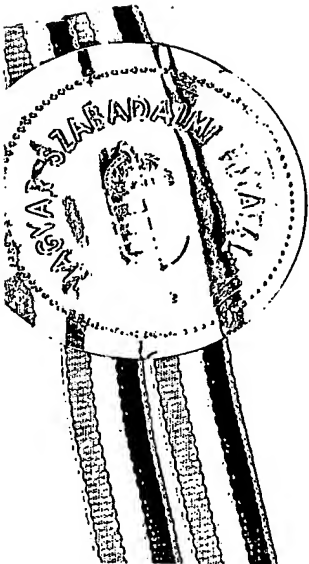
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 21. napján

*Szabó Emilné*  
A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



103 2029

2003-07-02

2003-07-02 PELDANY

## SZOLGÁLATI TALÁLMA NY

### VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF MÓDOSULATA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

#### Feltalálók:

dr. Kótay Nagy Péter	24 %	Vác
Dr. Simig Gyula	17 %	Budapest
dr. Barkóczy József	17 %	Budapest
Dr. Gregor Tamás	12,5 %	Csömör
Farkas Béla	9,5 %	Veszprém
Vereczkeyné dr. Donáth Györgyi	7 %	Budapest
Dr. Nagy Kálmán	6 %	Budapest
Dr. Körtvélyessy Gyuláné	3 %	Budapest
Szent-Királyi Zsuzsanna	4 %	Budapest

Bejelentés napja: 2003. 07. 02.

Találmányunk a clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] új amorf módosulatára, ennek előállítására, valamint az új amorf módosulatot tartalmazó gyógyászati készítményekre, az új amorf vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus kezelésre történő felhasználására, valamint gyógyászati eljárásra vonatkozik.

A S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát, - nemzetközi szabadnevéen (INN) clopidogrel-hidrogénszulfát ismert – ismert vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyszer.

A clopidogrel-hidrogénszulfátot először az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertették. E szabadalomnak a HU 197 909 sz. magyar szabadalmi leírás felel meg. Ebben a szabadalomban a 182°C-os olvadásponttal és  $[\alpha]_D^{20} = -51,61$  ( $c=2,044\text{g}/100\text{ml}$ , metanol) optikai forgatással jellemezték. A kristályformáról a szabadalomban nem tettek említést. A clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf módosulatait először a FR 98/07464 sz. francia szabadalomban írták le. A leírásban a polimorf 1. módosulatot mint monoklin kristályformát írták le, röntgendiffrakciós felvétellel és infravörös spektrummal jellemezték. A polimorf 1. olvadáspontja 184°C-os és optikai forgatása  $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$  ( $c=1,891/100\text{ml}$ , metanol). Ennek alapján azt állítják, hogy az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertetett termék a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata. A FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. olvadáspontja 176°C és ortorombos kristályszerkeztű.

A polimorf 1. kristályformájú módosulatot a fenti szabadalom szerint úgy állítják elő, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt

**A polimorf 2. kristályformájú módosulatát úgy nyerték, hogy a Polimorf 1. előállításánál képződött acetonos anyalúgot 40°C-os hőmérsékletnél hidegebb helyen tárolták 3-6 hónapon keresztül. A kivált kristályfrakció polimorf 2. módosulatnak bizonyult.**

**A WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata előállítható úgy is, hogy a clopidogrel bázist 0-5°C között háromszoros mennyiségű acetonban oldják, és koncentrált kénsavat mérnek az oldathoz, majd még egyszeres mennyiségű acetont adnak az elegyhez. 4 óra kevertetés után a polimorf 1. módosulátát izolálják, amelynek olvadáspontja 185°C.**

Napjainkban komoly igényként merül fel a nagy tisztaságú gyógyszerhatóanyagok előállítására. Erre ösztönöznek a szigorodó gyógyszer törzskönyvezési követelmények. A különböző módosulatok oldódási tulajdonságai és biológiai elérhetősége jelentősen különbözhet. A WO02/59087 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint az atorvastatin kalcium só esetén, az amorf módosulatok oldhatósága és biológiai elérhetősége jobb, mint a morfológiailag egységes termékeké.

Az egyes módosulatoknak technológiai szempontból is eltérő tulajdonságaik lehetnek. A morfológiailag egységes termékek szűrési és szállítási tulajdonsága állandó, a készítmény formulázásakor könnyebb betartani a megkövetelt szigorú minőségi jellemzőket. Gazdasági szempontból mind a hatóanyag mind a készítmény gyártás során előnyt jelent a technológiai folyamatok jobb kézben tarthatósága.

Felvetődött az igény, hogy előállítsunk olyan amorf clopidogrel-hidrogénszulfátot, amely megfelel a gyógyszerkészítményeknél felhasználható hatóanyaggal szemben a fentiekben ismertetett követelményeknek.

A fenti célkitűzést az amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát előállításával értük el.

Találmányunk tárgya tehát új, amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás I. képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] előállítására oly módon, hogy

- a. clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben, vagy adott esetben A- és B-típusú oldószerek keverékében oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük; vagy



A találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-

c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot tartalmaz és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagot és/vagy segédanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen orálisan vagy parenterálisan juttathatjuk a szervezetbe. Az orálisan adagolható készítmények pl. tabletták, kapszulák, drazsék, oldatok, elixírek, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Parenterális adagolás céljaira előnyösen intravénásan vagy intramuszkulárisan adagolható injekciós készítményeket alkalmazhatunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények szokásos gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmazhatnak. Hordozóanyagként pl. magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil--cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj stb. alkalmazható. Kapszulák esetében gyakran a hordozóanyag a kapszula anyagául szolgál és ilyenkor külön hordozóanyagra nincs szükség. Az orális készítmények közé tartozik a tasak és a loseng is. A tabletták, porok, kapszulák, pirulák, tasakok, és losengek orális adagolásra különösen alkalmas szilárd kikészítési formák.

A kúpok hordozóanyagként alacsony olvadáspontú viaszokat (pl. zsírsavgliceridek keverékét vagy kakaóvaját) tartalmaznak. A viaszt megolvasztjuk, majd a hatóanyagot az ömledékben homogénen eloszlatjuk. A megolvasztott homogén keveréket megfelelő méretű és alakú öntőformára öntjük és lehűlés közben megszilárdulni hagyjuk.

A tablettákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot a kívánt tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyagokkal megfelelő arányban

összekeverjük és a keverékből kívánt alakú és méretű tablettákat préselünk.

A porok készítése a finomra porított hatóanyag és finoman porított hordozóanyagok összekeverésével történik.

Folyékony készítményként oldatok, szuszpenziók és emulziók jöhetnek tekintetbe, amelyekből a hatóanyag kívánt esetben késleltetve szabadul fel. Előnyösek a vizes vagy vizes propilénglikolos oldatok. A parenterális adagolásra szolgáló folyékony készítmények előnyösen vizes poli-etilenglikolos oldat formájában állíthatók elő.

Az orálisan adagolható vizes oldatok készítése során a hatóanyagot vízben oldjuk, majd a felhasználás követelményeinek megfelelő színezőanyagokat, aromákat, stabilizálószereket és sűrítőanyagokat adunk hozzá.

Az orálisan adagolható vizes szuszpenziókat oly módon készíthetjük el, hogy a hatóanyagot sűrűnfolyó anyag (pl. természetes vagy mesterséges mézgák, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz vagy más ismert szuszpendálószer) jelenlétében vízben szuszpendáljuk.

A találmány szerinti szilárd gyógyászati készítmények másik csoportját közvetlenül felhasználás előtt folyékony készítménnyé alakítjuk át, és így módon juttatjuk orális úton a szervezetbe. A folyékony készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek, amelyek a hatóanyag mellett színezőanyagokat, aromaanyagokat, tartósítószeret, puffereket, mesterséges vagy természetes édesítőszeret, diszpergálószeret, sűrítőanyagokat stb. tartalmazhatnak.



Találmányunk tárgya továbbá amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati hatóanyagként.

Találmányunk tárgya továbbá vérlemezke-aggregálódást gátló és antitrombotikus gyógyászati eljárás oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot adunk be.

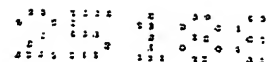
Találmányunk előnye, hogy az új amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát a kioldódási sebesség, biológiai értékesülés, kémiai stabilitás és feldolgozhatóság (szűrhetőség, szárítás, tablettázhatóság stb.) tekintetében reprodukálható tulajdonságokkal rendelkezik. A találmány szerinti új amorf módosulat ipari méretekben is kedvezően megvalósítható, reprodukálható eljárással állítható elő.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk:

1. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 130 ml acetonban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácepegetjük 1000 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a



reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 38 g (90,5%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>1</sub>=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

## 2. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítás:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, szárítjuk. Így 37 g (88,1%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>1</sub>=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

## 3. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítás

32,2 g clopidogrel bázist 140 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os

**Így 39 g (92,8%) címszerű terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.**

**<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.**

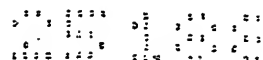
## Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

**Így 39 g (92,8%) címszerű terméket kapunk.**

**<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.**

## Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

6,46 g clopidogrel bázist feloldunk 40 ml diklórmetánban, majd 0°C-on kevertetés közben 2,04 g 96%-os kénsavat adagolunk hozzá. Ezt a diklórmetános oldatot kevertetés közben 200 ml diizopropiléterhez adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük



0°C-on, a szilárd anyagot kiszűrjük, 2x20 ml diizopropiléterrel mossuk.

Így 8,1 g (95,3%) címszerinti terméket kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>1</sub>=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

## 6. Példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítás

25 g polimorf 1. kristályformájú clopidogrel-hidrogénszulfátot feloldunk 100 ml metanolban szobahőmérsékleten. Az elegyhez mérünk 250 ml tetrahidrofuránt és vákuumban az oldatot 40°C-on bepároljuk. Ezután a maradékról még 2x 150ml terahidrofuránt párolunk le, majd a hőmérsékletet 64°C-ra emeljük és 3 órán keresztü vákuumban tartjuk.

Így 24,5 g (98%) címszerinti terméket kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J<sub>1</sub>=1.8 Hz, J<sub>1</sub>=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

**1. Amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát.**

**2. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] előállítására azzal jellemezve, hogy**

a.) clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben, vagy adott esetben A- és B-típusú oldószerek keverékében oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük; vagy

**b.) clopidogrel-hidrogénszulfátot valamely A-típusú oldószerben oldjuk, vagy adott esetben clopidogrel bázisból in situ képezzük, az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd az oldatot bepároljuk, majd adott esetben további mennyiségű B-típusú oldószert adunk a maradékhoz több részletben és az elegyet szárazra pároljuk.**

**3. Az 1. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert alkalmazunk.**

**4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy poláris aprotikus oldószerként előnyösen halogénezett oldószert, dipoláris**

aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat, észtereket, savnitrileket, protikus oldószerként előnyösen C<sub>1-4</sub> alifás alkoholokat alkalmazunk.

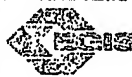
5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy halogénezett oldószerként előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt, ketonként rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont, észterként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot, alifás nitrilként előnyösen rövid szénláncú alifás nitrileket, legelőnyösebben acetonitrilt, C<sub>1-4</sub> alifás alkoholokként előnyösen metanolt vagy 2-propanolt alkalmazunk, legelőnyösebben izopropanolt alkalmazunk.
6. A 5. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy B-típusú oldószerként apoláris oldószert alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alkalmazunk.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy éter típusú oldószerként előnyösen dietilétert, tetrahydrofuránt, diizopropilétert, legelőnyösebben tetrahydrofuránt vagy diizopropilétert alkalmazunk.
9. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénsulfátot tartalmaz és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagot és/vagy segédanyagot tartalmaz.
10. Eljárás a 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására azzal jellemezve, hogy amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-

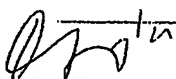
tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot és gyógyászatilag alkalmas szilárd vagy folyékony hígítóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjük és galenusi formára hozunk.

11. Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása gyógyászati hatóanyagként.
12. Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati hatóanyagként.
13. Vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati eljárás azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot adunk be.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)

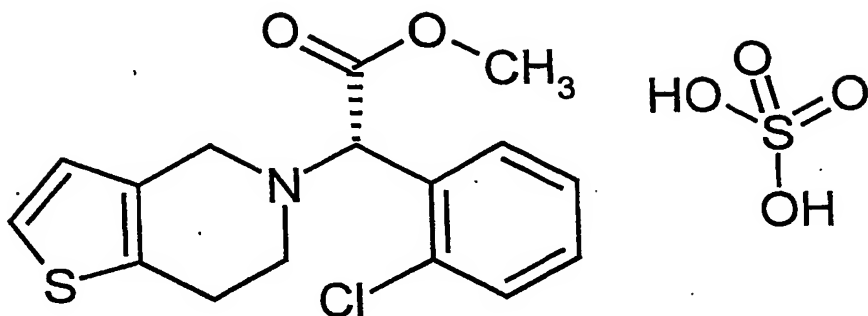


  
Dr. Orbán István  
vezérigazgató

  
Dr. Blaskó Gábor  
kutatási igazgató

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

1/1



I.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



Dr. Orbán István  
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor  
kutatási igazgató

*[Handwritten signature]*



## VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF MÓDOSULATA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003.07.02.

## K I V O N A T

A találmány új amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát amorf, módosulatára, valamint annak előállítására vonatkozik. A találmány szerinti új amorf vérlemezke-aggregálódást gátló és antitrombikus hatással rendelkezik.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)

  
Dr. Orbán István  
vezérigazgató  
Dr. Blaskó Gábor  
kutatási igazgató